Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg
Vorstand: Professor Dr. H. RIETSCHEL

Die Typen des Diphtheriebazillus und deren Bedeutung für den klinischen Verlauf der Diphtherieerkrankung

*

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Georg König
aus Bad Salzbrunn

1937
Buchdruckerei Fritz & Rappert, Ochsenfurt am Main

Referent: Professor Dr. H. RIETSCHEL

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Meinen lieben Eltern

Übersicht.

		Seite
I.	Einleitendes	5
II.	Die Differenzierung der Diphtheriestämme	9
III.	Bazillentyp und Krankheitsverlauf	13
IV.	Zusammenfassung	19

I. Einleitendes.

Wir haben in den vergangenen zehn Jahren nicht allein in Deutschland, sondern auch in vielen anderen Ländern Europas eine Wandlung im Erscheinungsbild der Diphtherieerkrankung feststellen können. Während in früheren Zeiten die Kehlkopfdiphtherie in Form des Krupp in der weitaus überwiegenden Zahl der Fälle das Feld beherrschte, ist hierin heute insofern eine Pathomorphose eingetreten, als diese Art der Erkrankung augenblicklich nur noch selten zu beobachten ist und in der jetzigen Epidemie kaum mehr eine Rolle spielt. Tracheotomie und Intubation gehören zu den Seltenheiten; die klassisch klinischen Symptome wie der laryngeale Husten, die inspiratorische Dyspnoe und die Heiserkeit treten nur noch vereinzelt auf. Dafür macht sich eine unverhältnismäßig starke Zunahme von Diphtherieerkrankungen bemerkbar, die sich vor allem als Rachendiphtherien manifestieren, keine oder nur geringe Tendenz zum Deszendieren in den Kehlkopf zeigen, sondern im Rachen nekrotische Veränderungen ohne eine Spur von Pseudomembranen hervorrufen, durch schweren und rasch tödlichen Verlauf gekennzeichnet sind und, was vor allem auffallend ist, auf Serum, das auch heute noch trotz aller gegenteiligen Meinungen unser bestes Mittel, wie es uns besonders RIETSCHEL und KLEINSCHMIDT gelehrt haben, im Kampfe gegen die Diphtherie ist, oft gar nicht ansprechen, wenn dieses auch rechtzeitig, d. h. in den allerersten Tagen der Erkrankung und in ausreichender Menge gegeben wurde. Vergiftungserscheinungen bestimmen von Anfang an die Schwere des Krankheitsbildes. Ohne Beteiligung des Kehlkopfes und ohne Andeutung von Erstickungsgefahr erliegen die Kinder in wenigen Tagen der Krankheit.

Außerdem zeigt sich noch in ganz auffallender Weise eine Änderung in der Altersverteilung der Erkrankten: Sahen wir früher vorwiegend das Kleinkinderalter betroffen, so wird heute ein auffallend hoher Prozentsatz von schweren Fällen bei den Kindern im schulpflichtigen Alter angetroffen.

Vor diesem eigenartigen Wechsel im Erscheinungsbild der Diphtherie stehen wir wie vor einem unlösbarem Rätsel. Hatte man doch gehofft, durch schnelle Isolierung der Kranken und Bazillenträger, durch die Behandlung mit hohen Schutzserumdosen und schließlich durch Schutzimpfung mit Toxoiden dieser Seuche bald Herr werden zu können und sie vielleicht sogar zum vollständigen Verschwinden zu bringen. Sehen wir uns aber daraufhin die Statistik über die Diphtherie der letzten Jahre

in Deutschland an, so müssen wir feststellen, daß die Erkrankungsziffer von 64 138 im Jahre 1932 auf 149 971 im Jahre 1936, und ebenso die Zahl der Sterbefälle zur gleichen Zeit von 2974 auf 5783 sich erhöht haben.

Die Pathomorphose der Diphtherie ist bisher ebensowenig geklärt worden, wie die Entstehung der Diphtherieepidemien überhaupt. Immer wieder sind es im wesentlichen zwei Fragen, welche in der Erörterung über diesen Gegenstand die richtige Beantwortung erfordern, will man hierbei zu einiger Klarheit gelangen: Müssen wir die Ursache für die Wandlung im Charakter der Diphtherieerkrankung als eine veränderte Reaktionsweise des menschlichen Organismus auf die Infektion mit dem gleichen, in seinen Eigenschaften unverändert gebliebenen Erreger ansehen, oder müssen wir im Gegenteil die Ursache bei dem Erreger selbst suchen, in einer Wandlung seiner Virulenz, seiner Toxizität und seiner pathogenen Eigenschaften? Bei dieser Fragestellung darf allerdings niemals vergessen werden, daß es sich bei der als Infektiosität und Virulenz bezeichneten Eigenschaft eines Bakteriums nicht um einen absoluten, sondern um einen relativen Begriff handelt, der in einem direkten Abhängigkeitsverhältnis zur Reaktionslage und Resistenz des befallenen Makroorganismus steht.

Die auffallende Häufung schwerer, oft tödlich ausgehender, der Serumbehandlung nicht immer zugänglicher Fälle hat immer wieder an besondere Formen des Erregers denken lassen; diese Vermutung hat man aber nie begründen können und sie schien auch in einem gewissen Gegensatz zu der vielfach gemachten Feststellung, daß sich die Gifte der verschiedensten Diphtheriebazillenstämme einheitlich durch das gleiche Antitoxin neutralisieren ließen.

Die Frage nach dem Vorhandensein mehrerer Formen des Diphtheriebazillus hat nun in letzter Zeit zweifellos neue Impulse erhalten.

Durch Untersuchungen einer Reihe englischer Forscher, vor allem aber durch die Untersuchungen, welche ANDERSON, MC LEOD, HAPPOLD und THOMSON im Jahre 1931 anstellten, ist das Studium der Typenfrage beim Diphtheriebazillus in ein neues Stadium getreten. Den genannten Autoren gelang es durch Züchtung von Diphtheriestämmen auf einem Tellurit-Kaninchenblut-Nährboden bestimmter Zusammensetzung, drei verschiedene Kolonieformen nachzuweisen. Die weiteren Feststellungen ergaben, daß die Stämme auch bei ihrer Weiterzüchtung auf anderen Nährböden durch hohe Konstanz in ihrem Typenwachstum ausgezeichnet waren. Darüber hinaus waren die auf diese Weise durch ihre verschiedene Wuchsform charakterisierten Typen des Diphtheriebazillus auch noch durch andere Merkmale ausgezeichnet: hinsichtlich des Wachstums und der Säurebildung in Bouillon, hinsichtlich des Verhaltens gegenüber Kohlehydraten, vor allem Stärke, sowie der Fähigkeit, Blutkörperchen zu hämolysieren, zeigten sie ebenfalls eine in hohem Maße konstante Reaktion.

Etwas Erstmaliges und Neues war damit aber nicht festgestellt worden, denn bereits 1924 machte der deutsche Forscher HAMMERSCHMIDT auf die Inkonstanz der Wuchsform des Diphtheriebazillus aufmerksam und unter-

schied ebenfalls schon drei Typen. Neu an den Beobachtungen der englischen Forscher war allerdings folgendes: Sie berichten, daß bei den einzelnen Diphtherieerkrankungen ein enger Zusammenhang zwischen den von ihnen durch ihr kulturelles Verhalten unterschiedenen Bazillentypen und dem klinischen Verlauf der Erkrankung besteht und daß man demnach durch die Differenzierung des Typus bestimmte Schlüsse für die Prognose ziehen könnte.

Der von ihnen in Leeds besonders bei schweren und durch Schutzserum oftmals nicht zu beeinflussenden Erkrankungen gefundenen Wuchsform des Diphtheriebazillus gaben sie die Bezeichnung Typus gravis. Bei den durch diesen Typus verursachten Krankheitsfällen fanden sich größtenteils auch jene Symptome, welche auf die starke Toxizität dieses Typus schließen ließen, wie: Lähmungserscheinungen, Albuminurie, periglanduläres Oedem, starker Fötor ex ore, Erbrechen und schließlich in einem auffallend hohen Prozentsatz auch der Tod. Auf der Tellurit-Kaninchen-Nährplatte gedeiht der Typus gravis üppig und bildet graue oder grauschwarze trockene Kolonien, wobei jede Kolonie einen zentralen Knopf in der Mitte aufweist. Diese Wuchsform erinnert ganz und gar an das Aussehen eines Gänseblümchens und wird deshalb auch als „Daisy-Head" bezeichnet. In Bouillon überimpft, bildet sich ein Oberflächenhäutchen und außerdem entsteht ein krümeliger Bodensatz; Kaninchen- und Menschenerythrozyten werden von der Mehrzahl der Stämme aufgelöst, während Rinderblutkörperchen nicht beeinflußt werden. Vergoren werden von den Stämmen Stärke, Glykogen, Dextrin, Galaktose, Maltose und Traubenzucker.

Bei den Diphtherieerkrankungen, welche einen leichten Verlauf nahmen und auf Serum gut reagierten, außerdem bei Nasendiphtherien und Bazillenträgern, fanden die englischen Forscher vorwiegend eine Erscheinungsform des Diphtheriebazillus, die sie mit Typus mitis bezeichneten. Auf der Tellurit-Kaninchenblut-Platte zeichnete sich dieser Typ durch ein starkes Wachstum in Form runder, glänzender und schwarzer Kolonien aus. In Bouillon erfolgte eine gleichmäßige Trübung; Rinder-, Kaninchen- und Menschenblutkörperchen wurden von allen Stämmen zur Auflösung gebracht; Maltose, Traubenzucker und Galaktose wurden vergoren, Glykogen und Stärke aber nicht.

Neben diesen beiden Formen unterschieden HAPPOLD und Mitarbeiter noch einen Typus intermedius. Dieser steht nach ihren Befunden sowohl hinsichtlich der kulturellen Eigenschaften als auch bezüglich der pathologischen Erscheinungen bei den durch ihn verursachten Erkrankungen in der Mitte zwischen den beiden anderen Typen. Die Kolonien wachsen auf der Kaninchenblutplatte flach und zart; sie weisen einen leicht gezackten und durchscheinenden Rand auf; Hämolyse ist bei diesen Stämmen nie nachzuweisen. Beim Wachstum in Bouillon tritt eine sich bald zu Boden setzende feingranulierte Trübung auf; Oberflächenhäutchen ist selten. Maltose, Galaktose und Traubenzucker werden vergoren, Stärke, Glykogen und Saccharose nicht.

Die Resultate, welche von ANDERSON, HAPPOLD, MC LEOD und THOMSON bei einem Teil ihrer Untersuchungen in Leeds gefunden wurden, sind in der folgenden Tabelle I angeführt.

Tabelle I.

	Gravis	Intermedius	Mitis
Rhinitis or Carriers	11	0	3
Slight cases	13	2	20
Moderately severe cases	21	3	11
Severe cases	15	1	1
Hämorrhagic cases	3	0	0
Summa	63	6	35
Albuminura	28	4	6
Paralysis	14	3	0
Death	11	0	0
Summa	53	7	6

Diese Tabelle zeigt deutlich, daß einmal der Typus gravis überwiegt und außerdem in ganz auffallendem Maße durch ihn die stark toxisch in Erscheinung tretenden Fälle, welche mit Albuminurie, Lähmungen und Tod einhergehen, verursacht werden. Dieser Typus würde also seinen Namen vollkommen mit Recht tragen und die Abhängigkeit des klinischen Verlaufes vom jeweiligen Typ des Bazillus wäre anzunehmen.

Die von deutschen Forschern in dieser Richtung angestellten Untersuchungen zeitigten ähnliche Ergebnisse. So sind SCHIFF und WERBER auf Grund ihrer Untersuchungen in Berlin der Ansicht, daß die Einführung des Typenbegriffes in die Diphtherielehre als Fortschritt anzusehen sei. CLAUBERG vertritt die Meinung, daß die behördliche Bekämpfung der Diphtherie nur gegenüber dem Gravis- und Intermedius-Bazillenträgertum geboten sei, während eine Bekämpfung des Mitis-Bazillenträgertums der Harmlosigkeit dieses Typs wegen nicht vonnöten sei. Weiterhin wird die Abhängigkeit des Krankheitsbildes vom Bazillentyp von GUNDEL und LIEBETRUTH durch ihre Untersuchungen in Aachen und von CHRISTISON auf Grund ihrer Untersuchungen in Berlin bestätigt. Andererseits konnten aber HILGERS und THOENES an Hand von 200 Fällen keinerlei Zusammenhang zwischen Bazillentyp und klinischem Verlauf der Krankheit feststellen. Die überwiegende Mehrzahl der Todesfälle wurde durch den Typus mitis verursacht, während die durch den Typus gravis hervorgerufenen Fälle oft nur eine leichte Form der Erkrankung zeigten. Sie müssen allerdings zugeben, daß die durch den Typus mitis verursachten Todesfälle sehr oft erst zu spät der Serumbehandlung zugeführt worden waren, während die leicht verlaufenen Gravis-Fälle oft schon am ersten Tage der Erkrankung Serum bekamen, da es sich hierbei meist um Kinder handelte, welche in ein und demselben Kinderheim untergebracht waren.

Mir war nun die Aufgabe gestellt, zu untersuchen, inwieweit bei den Diphtheriefällen der hiesigen Kinderklinik ein Zusammenhang zwischen Krankheitsverlauf und Bazillentyp besteht.

II. Die Differenzierung der Diphtheriestämme.

Zur Bestimmung der Typenzugehörigkeit der jeweiligen Diphtheriestämme wurde ein Nährboden hergestellt, welcher im Prinzip der von CLAUBERG angegebenen Elektiv-Nährplatte nahesteht und die Reinzüchtung des Diphtheriebazillus ermöglicht.

Herstellung des Nährbodens:

A. Zu 400 ccm 3% Nähragar, dessen Zusammensetzung ich weiter unten beschreiben werde, wird bei einer Temperatur von 45—48 Grad Celsius folgende Mischung B von gleicher Temperatur hinzugegeben.

B. a) 400 ccm Pferdeblutwasser.

Die Stammlösung davon wird gewonnen, indem man zu 1000 ccm Wasser 500 ccm defibriniertes Pferdeblut gibt.

b) 20 ccm Rinderblutglyzerin.

Die Stammlösung besteht aus 100 ccm Glyzerin und 200 ccm defibriniertem Rinderblut. Unerläßlich und wichtig ist hierbei, daß dieses Gemisch mindestens 6 Wochen gelagert hat, ehe es zur Verwendung gelangt. Je älter es ist, desto besser gelingt die Züchtung der Stämme.

c) 32 ccm einer 1% Kaliumtelluritlösung.

C. Zu den bei gleicher Temperatur vermischten Teilen A und B kommt noch ein 0,0125%iger Zusatz von Cystin, welches das Wachstum der Diphtheriebazillen außerordentlich begünstigt. Nun wird das ganze Gemisch zu Schalen gegossen und die Schaumblasen werden mit dem Bunsenbrenner abgebrannt. Sofort nach dem Erstarren ist der Nährboden verwendbar.

Nähragarzusammensetzung:

Zunächst wird die Bouillon bereitet:

Zu 3000 ccm Wasser werden folgende Substanzen gegeben:
30 g Fleischextrakt (Liebig),
15 g Kochsalz,
30 g Pepton Witte,
7,2 ccm NaOH⁰ KOH 2 n fach,
21 ccm n-Sodalösung.

Das ganze kommt 3—4 Stunden in den Dampftopf. Danach abkühlen lassen und kalt filtrieren; mit Milchsäure oder KOH den PH-Wert einstellen. Er muß bei 7,3 liegen. Hierzu wird nun die für einen 3%igen Nähragar notwendige Menge Agar gegeben und über Nacht quellen gelassen. Dann zwecks Lösung der Masse 10—20 Minuten in den Auto-

klaven, anschließend filtrieren und PH-Wert auf 7,5 einstellen. Zum Schluß 40—50 Minuten im Autoklaven bei einem Druck von 1 Atmosphäre sterilisieren.

Auf diesen Tellurit-Elektivnährboden überimpfte ich die Diphtheriestämme. Es handelte sich um Nasen- und Rachenabstriche, welche auf Löffler-Nährboden positiv waren und von diesem abgeimpft wurden. Die Positivität wurde in der üblichen Weise durch die Gram- und Neißerfärbung festgestellt. Oft schon nach 12, höchstens aber nach 48 Stunden waren die Diphtheriestämme in schwarzen, glänzenden, teils mittelgroßen, teils großen Kolonien gewachsen, während das Wachstum der anderen Mikroorganismen vollständig hintangehalten wurde. Es ist niemals vorgekommen, daß ein Stamm, welcher auf der Löfflerplatte als positiv diagnostiziert wurde, nicht auch auf der Telluritplatte gewachsen wäre. Den Platten entströmte jedesmal nach dem Wachstum ein penetranter, eigenartig stark an Knoblauch erinnernder Geruch. Mit Hilfe dieses Nährbodens war es ein Leichtes, Reinkulturen zu gewinnen, jedoch war es nicht möglich, schon hieraus die Typenzugehörigkeit der einzelnen Stämme zu bestimmen. Hierzu bedurfte es vielmehr der Überimpfung der Reinkulturen auf einen von STEIGLER angegebenen Leberagar-Nährboden.

Zur Herstellung dieses Nährbodens kann man jeden der bekannten Leberextrakte verwenden; ich nahm Häpatopson, Häpatrat und Häpatrat forte. Die Stämme wuchsen bei allen Extrakten in gleicher Weise. Eine Ampulle von 5 ccm Leberextrakt wird zu 500 ccm des bereits beschriebenen 3%igen Nähragar gegeben. Es ist hierbei wichtig, den Leberextrakt gut mit dem flüssigen Agar zu vermischen. Außerdem soll die Schichtdicke des Leberagars in den Schalen nicht höher als 5 mm sein. Man nimmt von der Tellurit-Elektivnährplatte eine Kolonie und löst sie in einem Tropfen physiologischer Kochsalzlösung oder Bouillon, den man auf die Leberextraktplatte bringt, auf. Die Platte teilt man sich in drei Sektoren ein und streicht die ersten beiden Sektoren dicht aus. Auf dem dritten Sektor macht man mit der Öse nur einige Striche und erhält so isolierte Kultur, aus denen dann ohne große Schwierigkeit die Typenzugehörigkeit unter dem Mikroskop bei einer Vergrößerung von 50 : 1 festgestellt werden kann. Die optimale Bebrütungszeit, nach welcher die einzelnen Typen deutlich ausgeprägt waren, lag bei 48 Stunden.

Der Typus gravis wächst in großen, trockenen, farblosen Kolonien, die meist einen zentralen Knopf tragen, manchmal aber einen kleinen Krater erkennen lassen, der Rand ist breit auslaufend, stark gezackt und durchscheinend, so daß das Aussehen dieses Typ einem Gänseblümchen gleicht.

Der Typus mitis wächst ebenfalls in großen, gelblich-weißen, spiegelnden Kolonien; der Rand weist keine Zackung auf, sondern ist vollkommen glatt. Der Typ erinnert an das Aussehen von Staphylokokkenkolonien auf Agar.

Der Typus intermedius erscheint in sehr kleinen, flachen, farblosen und trockenen Kolonien, die in der Mitte manchmal ein zentrales Knöpfchen tragen. Der Rand ist ebenfalls durchscheinend und leicht gezackt.

Auf die Häufigkeit der einzelnen Typen und deren Beziehung zum Krankheitsverlauf werde ich erst im letzten Teil meiner Arbeit eingehen. Zunächst möchte ich über die weiteren mit den Diphtheriestämmen angestellten Versuche berichten. Es handelt sich um Untersuchungen über deren Vermögen, Blutkörperchen aufzulösen, Kohlehydrate zu vergären und über ihre Eigenschaften beim Wachstum in Bouillon.

Bei den Hämolyseversuchen benutzte ich Rinderblutplatten. Zu ihrer Herstellung wurde zu dem bereits mehrfach erwähnten 3%igen Nähragar bei einer Temperatur von 45 Grad 10% defibriniertes Rinderblut gegeben und der PH-Wert auf 7,5 eingestellt. Von der Tellurit-Elektivnährplatte wurde wiederum eine Kolonie der Reinkultur entnommen und auf eine Rinderblutplatte verimpft. Die Bebrütungszeit dauerte meist 24, höchstens aber 48 Stunden.

Es zeigte sich, daß der Typus mitis die Rinderblutkörperchen in allen Fällen zur Auflösung brachte. In der überwiegenden Mehrzahl trat die Hämolyse nach 24stündiger Bebrütungszeit ganz offen zu Tage, während nur einzelne Stämme die Hämolyse erst nach einer Bebrütung von 48 Stunden erkennen ließen. Die Diphtheriestämme, welche dem Typus gravis angehörten, vermochten dagegen niemals Rinderblutkörperchen zu hämolysieren. Nur in einem Falle trat, trotzdem ich den Stamm auf Leberagar als Typus gravis diagnostiziert hatte, starke Hämolyse ein. Bei nochmaliger mikroskopischer Durchmusterung der Leberagarplatte bestätigte sich dann auch meine Vermutung, daß es sich um eine Mischkultur von gravis und mitis handele. So war mir die Züchtung der Diphtheriestämme auf den Rinderblutplatten immer eine Kontrolle für die Richtigkeit meiner Diagnose, welche ich auf Grund des Kolonienwachstums auf der Leberagarplatte gestellt hatte.

Die Stämme, welche ich als zum Typus intermedius gehörend diagnostiziert hatte, zeigten nie Hämolyse, auch wenn die Bebrütungszeit mehr als 48 Stunden betrug. Das Wachstum dieses Typs war im Gegensatz zu dem der beiden anderen Typen auch auf der Rinderblutplatte schwach.

Bei der Verimpfung der jeweiligen Stämme in Bouillon, deren Zusammensetzung ich bereits angegeben habe, zeigten sich je nach der Typenzugehörigkeit der einzelnen Stämme jene Erscheinungen, welche von ANDERSON und Mitarbeitern bereits angegeben worden waren.

Beim Wachstum des Typus gravis entstand ein krümeliger Bodensatz, während die darüber stehende Bouillon vollkommen ihre ursprüngliche Klarheit behielt. Das Oberflächenhäutchen bildete sich immer, aber nicht jedesmal in gleicher Stärke und in derselben Zeit. Auch hierbei wurde nie mehr als 48 Stunden bebrütet.

Die Entwicklung des Typus mitis bewirkte eine gleichmäßige, mitunter stark diffuse Trübung, die an eine starke Opaleszenz bei eiweiß-

haltigem Urin nach Zugabe von Sulfosalizylsäure erinnerte. Ein Oberflächenhäutchen konnte ich nie beobachten. Die Trübung zeigte keine Tendenz, sich am Boden abzusetzen.

Dagegen setzte sich die feingranulierte Trübung, welche beim Wachstum des Typus intermedius in Bouillon entsteht, immer rasch zu Boden. Die Bildung eines Oberflächenhäutchens ließ sich aber hier nie nachweisen, trotzdem ein solches von den englischen Forschern zuweilen beobachtet worden war.

Das Wachstum der Diphtheriestämme in Bouillon reicht aber trotz der Konstanz der Erscheinungen zur sicheren Bestimmung der Typenzugehörigkeit allein nicht aus. Es kann nur zur Bestätigung der vorher schon gestellten Diagnose mit herangezogen werden.

Zum Schluß wurden sämtliche Diphtheriestämme noch auf ihre Vergärfähigkeit hin geprüft. Zu diesem Zwecke wurde ein Lackmus-Peptonwasser mit bestimmten Zusätzen von Kohlehydraten benutzt. Folgendermaßen wurde es hergestellt:

Zu 1000 ccm Wasser wurden 5 g Kochsalz und 10 g Pepton gegeben. Diese Mischung kommt zwecks Lösung für 10 Minuten in den Dampftopf. Anschließend abkühlen lassen, kalt filtrieren und im Autoklaven 20 Minuten sterilisieren. Zu je 100 ccm dieser Nährlösung werden jetzt 6 ccm Lackmus und 1 g des betreffenden Kohlehydrates gegeben. An Kohlehydraten verwandte ich Stärke, Saccharose und Glykogen. Hierauf kommt das ganze Gemisch nochmals für 20 Minuten zur Sterilisierung in den Autoklaven. Von einer dreimaligen Steriliserung von je 20 Minuten Dauer mußte abgesehen werden, da sich hierbei eine Zersetzung der Kohlehydrate vollzog. Bevor das Lackmus-Peptonwasser in Reagenzröhrchen abgefüllt wurde, wurde der PH-Wert, der bei 7,2 lag, bestimmt. Hierauf kommen einige der Röhrchen zur Sterilitätsprobe in den Brutschrank.

Wiederum entnahm ich mit der Öse von der Tellurit-Elektivnährplatte Kolonien und verimpfte sie in die Serum-Peptonwasserröhrchen, denen Saccharose, bezw. Stärke bezw. Glykogen zugesetzt waren. Trat Vergärung ein, dann schlug die ursprünglich blaue Farbe der Flüssigkeit in rot um.

Von allen Diphtheriestämmen, welche zum Typus gravis gehörten, wurde sowohl Stärke, als auch Glykogen und Saccharose vergoren. Gewöhnlich trat der Farbumschlag nach 24 Stunden, oft aber auch schon nach 12 Stunden auf. Besonders auffallend war, daß bei der Saccharose die Vergärung schon nach 12 Stunden in der weitaus geringeren Anzahl der Stämme festzustellen war, auch wenn bei demselben Versuch die Vergärung von Glykogen und Stärke bereits eingetreten war. Weiterhin fiel auf, daß diejenigen Stämme, welche die Saccharose schon nach 12 Stunden zur Vergärung brachten, ohne Ausnahme von den maligenen Diphtherieen gezüchtet worden waren. Daß ein engerer Zusammenhang zwischen dem schnellen Saccharose-Vergärungsvermögen und dem klinischen Verlauf der Erkrankung besteht, möchte ich aber der wenigen Fälle wegen nicht behaupten.

Die Stämme des Typus mitis und intermedius zeigten kein einziges Mal die Fähigkeit, die genannten Kohlehydrate zu vergären. Auch wenn die Bebrütungszeit weit über 48 Stunden hinaus ausgedehnt wurde, konnte niemals ein Farbumschlag festgestellt werden.

Nachdem ich bei den von mir differenzierten Diphtheriestämmen immer wieder die gleichen Wachstumserscheinungen und die konstanten Reaktionen, welche für die jeweiligen Typen charakteristisch sind, beobachten konnte, bin ich der festen Überzeugung, daß man darüber, daß es verschiedene, und zwar drei Erscheinungsformen des Diphtheriebazillus gibt, die Akten als geschlossen betrachten darf. Eine andere Frage ist es allerdings, ob, und wenn ja, welche Bedeutung die verschiedenen Typen für den Verlauf der einzelnen Erkrankungen haben.

III. Bazillentyp und Krankheitsverlauf.

Am Anfang dieses Abschnittes meiner Arbeit möchte ich nochmals auf eine Feststellung aufmerksam machen, welche man immer bei Untersuchungen über Infektionskrankheiten zu berücksichtigen hat. Daß nämlich das Schicksal des Kranken einerseits von der Virulenz des Infektionserregers und andererseits von der Widerstandskraft und Reaktionsfähigkeit des Organismus abhängt. Eine wie große Rolle dieser Punkt gerade bei der Infektion durch Diphtheriebazillen spielt, sei durch folgende Tatsache, welche sicher nur eine von vielen in dieser Hinsicht ist, genügend gekennzeichnet: Durch genaue Versuche hat man feststellen können, daß der Speichel einzelner Personen gegenüber Diphtheriebazillen eine starke, anderer eine schwache und wieder anderer überhaupt keine bakterizide Wirkung aufweist. Es ist ohne weiteres einzusehen, daß ein hochvirulenter Diphtheriebazillus in einem widerstandsfähigen Körper überhaupt keine oder nur eine geringe Erkrankung hervorruft und umgekehrt besteht natürlich die Möglichkeit, daß ein für Diphtherie sehr empfänglicher Mensch schon nach Infektion mit einem wenig virulenten Diphtheriestamm unter schweren Erscheinungen erkrankt. Diese notwendige Einleitung wird man bei der Beurteilung der Ergebnisse meiner Arbeit ebenfalls immer im Auge behalten müssen.

Die Dauer meiner Untersuchungen erstreckte sich über die Zeit vom 7. Januar bis 27. Juni 1937. Von jedem in die Klinik eingelieferten Fall wurde ein Abstrich gemacht und dieser nach dem oben angegebenen Verfahren differenziert. Da es sich gerade bei der Diphtherie meist schon in den ersten Tagen entscheidet, welcher Art der Verlauf ist und dieser durch den im ersten Abstrich differenzierten Typ des Diphtheriebazillus verursacht wird, wurde im weiteren Verlauf der Erkrankung von der Differenzierung eines zweiten und dritten Abstriches Abstand genommen. Hätte man in den weiteren Abstrichen einen anderen als den ursprünglichen Typ festgestellt, so würde man höchstens eine Superinfektion annehmen können, was bei dem Zusammensein mit anderen Kranken nicht

verwunderlich gewesen wäre. Eine Wandlung von einem Typ in den anderen konnte bisher noch nicht nachgewiesen werden.

Im ganzen umfaßt meine Untersuchung 72 Fälle von Diphtherie, und zwar handelt es sich um 66 Rachendiphtherieen und 6 Nasendiphtherieen. Da die Nasendiphtherieen keinerlei Besonderheiten boten, möchte ich diese kurz zuerst behandeln. Drei waren verursacht durch Bazillen des Typus gravis, zwei durch Typus mitis und einer durch Typus intermedius. Diese Nasendiphtherieen wurden immer nur als Nebenbefunde erhoben. Die Kinder waren anderer Krankheiten wegen in die Klinik eingeliefert worden und nur ein eitriger oder blutiger Ausfluß aus der Nase machte darauf aufmerksam, daß eine Komplikation eingetreten war. In keinem Falle aber zeigte sich eine Verschlimmerung der ursprünglichen bestehenden Krankheit, mochte die Nasendiphtherie durch den Typus gravis, mitis oder intermedius hervorgerufen sein. Nur eines war vielleicht auffallend, daß nämlich die beiden Fälle, in denen sanguinolentes Sekret aus der Nase trat, durch den Typus gravis verursacht waren. Ob es sich hier um einen Zufall handelt oder ob der Typus gravis eine besondere Rolle spielte, läßt sich bei der geringen Anzahl der Fälle nicht entscheiden. Welchen entscheidenden Einfluß aber die verschiedenen Typen auf den Krankheitsverlauf haben, werden wir bei der Betrachtung der Fälle von Rachendiphtherie feststellen können.

Die Einteilung der Erkrankungen in leichte, mittelschwere, schwere und tödlich auslaufende Fälle wurde auch von mir beibehalten. Als leichte Fälle wurden diejenigen Erkrankungen angesehen, bei welchen die Beläge nur wenig ausgedehnt waren, die regionären Drüsen keine Veränderung aufwiesen und die nur geringfügige oder keine toxämischen Erscheinungen aufwiesen. Bei den mittelschweren Fällen war die Bildung einer ausgedehnten Membran und gleichzeitiges Ergriffensein der regionären Drüsen festzustellen. Außerdem war das Fieber meist hoch, bei zeitweiligem Erbrechen war der Appetit schlecht und des öfteren waren Zeichen von Vasomotorenintoxikation vorhanden. Unter die Rubrik der malignen oder hochtoxischen Fälle wurden jene Erkrankungen gerechnet, bei denen von vornherein ein schweres Krankheitsbild bestand. Bei der Besprechung meiner schweren Fälle werde ich auf dieses Krankheitsbild näher eingehen.

Das Ergebnis der Differenzierungen der Diphtheriebazillen in ihren Beziehungen zum klinischen Verlauf der Diphtherieerkrankungen, welches sich bei meinen Untersuchungen herausgestellt hat, gibt die folgende Tabelle II wieder.

Tabelle II.

Klin. Verl.	Gravis	Mitis	Intermedius	atypisch	insgesamt
leicht	6	11	2	—	19
mittelschwer	15	5	8	2	30
schwer	7	—	3	—	10
Tödlich	5	1	1	—	7
insgesamt	33	17	14	2	66

Zunächst ist aus dieser Tabelle einmal festzustellen, daß der Typus gravis der am häufigsten differenzierte Typ ist, was auch bei sonstigen Untersuchungen, welche in Deutschland in dieser Richtung angestellt wurden, meist der Fall gewesen ist. Er verursachte genau die Hälfte aller Erkrankungen. Die beiden anderen Typen Mitis und Intermedius kommen ungefähr gleich häufig vor. Außerdem gelangten zwei Mischinfektionen zur Differenzierung. Einmal handelte es sich um eine Kombination von Gravis und Mitis und das andere Mal um Intermedius und Mitis. Bei den übrigen 64 Fällen ergab sich, daß bei 33 Kranken die Krankheit durch den Typus gravis, bei 17 durch den Typus mitis und bei 14 durch den Typus intermedius bedingt war. Dem klinischen Verlauf nach sind 19 als leicht, 28 als mittelschwer und 10 als schwere Diphtherieerkrankungen zu bezeichnen; 7 verliefen tödlich.

Um zu beurteilen, inwieweit für meine Untersuchungen die Bezeichnung der Typen zu Recht besteht, müssen wir nun die Frage beantworten, wie oft und in welcher Weise die einzelnen Typen an dem verschiedenartigen Verlauf der Erkrankungen beteiligt sind. Dem Vorherrschen des Gravistypus müßte auch eine Häufung der schweren Fälle entsprechen. Die Antwort auf diese Frage gibt vor allem die Zahl der an maligner Diphtherie Verstorbenen, welche aus der folgenden Tabelle III zu entnehmen ist.

Tabelle III.

Typus	Erkrankungen	gestorben	Letalität
Gravis	33	5	15,1 %
Mitis	17	1	6,0 %
Intermedius	14	1	7,0 %
atypisch	2	—	—

Wie aus dieser Tabelle zu ersehen ist, sind durch Infektion mit dem Typus gravis 5 Todesfälle, durch Typus mitis 1 und durch Typus intermedius ebenfalls ein Todesfall verursacht. Eine hohe Letalität von 15,1% weisen also die Graviserkrankungen auf, so daß von den 7 Todesfällen nicht weniger als 5 durch Gravisinfektion bedingt sind. Der spezifischen Behandlung sind die gestorbenen Kinder meist früh genug zugeführt worden. So erhielten zwei der Verstorbenen das Serum am 1. und 2. Krankheitstag, drei am 3., ein Kind am 4., ein anderes am 6. und schließlich erhielt ein Kind durch die Vernachlässigung der Eltern das Serum erst am 7. Tage nach dem Beginn der Erkrankung. Bei diesem letzten Fall handelt es sich um einen echten Krupp, welcher durch eine Infektion mit dem Typus mitis hervorgerufen war. Bei der Einlieferung waren nur geringe toxämische Symptome feststellbar. Im Vordergrund stand der Krupp mit einer Zyanose höchsten Grades. Ich bin überzeugt, daß dieser Fall bei rechtzeitiger Behandlung hätte gerettet werden können. Ein ganz anderes Bild boten die durch Typus gravis verursachten Todesfälle, welche von vornherein einen malignen Verlauf nahmen. Das Fieber war anfangs

sehr hoch, bei heftigem Erbrechen und häufigem Nasenbluten wurde der frequente Puls bald klein und weich. Mit ängstlichem Gesichtsausdruck und leichenartiger Hautblässe lagen die Kinder im Bett. Teils waren sie vollkommen apathisch oder vermieden jede Bewegung, teils waren sie äußerst erregt. Schon in den ersten Tagen zeigte der Rachen schwere Veränderungen. Die Membranen wiesen nicht das typische grau-weiße Aussehen auf, sondern waren blutig imbibiert, schmierig von schwärzlich-grünlicher Verfärbung und breiteten sich über Tonsillen, Gaumensegel, hintere Rachenwand und Uvula aus. Bald zeigte sich faulige Zersetzung mit Geschwürsbildung, die einen widerlichen Geruch, das was man mit foetor ex ore bezeichnet, verursachte. Gleichzeitig waren die regionären Lymphdrüsen stark geschwollen und druckschmerzhaft, periglanduläres Oedem fehlte nie. In zwei Fällen beobachtete ich den bekannten Cäsarenhals. Das Auftreten von schwerer Nephritis, Hautblutungen, Leibschmerzen mit Diarrhöen und vor allem das schnelle Entstehen der Lähmung der Vasomotoren zeigten das unabwendbare Ende an. Um das eben geschilderte Krankheitsbild noch zu vervollständigen und um den in seinen charakteristischen Zügen sich immer wieder gleichende Ablauf der malignen Diphtherieerkrankung deutlich herauszustellen, möchte ich hier die Auszüge aus drei Krankengeschichten von tödlich verlaufenen Fällen einfügen. Es handelt sich in den ersten beiden Fällen um Gravisinfektionen und im dritten um eine Intermediusinfektion.

Fall I:

Knabe A. R., 6 Jahre. Aufnahme des schmächtigen Jungen in äußerst schwerem Allgemeinzustand am 6. Krankheitstag einer malignen Diphtherie. Starker foetor ex ore, ganzer Rachenring gerötet und stark infiltriert, auf beiden Tonsillen dicke, grau-grüne, schmierige Belege, weit nach hinten greifend, zum Teil blutig imbibiert. Mundatmung, Blässe, Cyanose, kaum fühlbarer Puls, sehr leise, aber reine regelmäßige Herztöne. Kind hatte draußen noch kein Serum bekommen. Bei uns sofort 10 000 Einheiten Serum, Vitamin C, Iliren, Betaxin, Kreislaufmittel in großen Dosen. Kind spricht erst nach längerer Zeit etwas auf die Cardiaka an. Abends wieder bedrohliche Verschlechterung des Kreislaufs, toxische Atmung, Untertemperatur, kein fühlbarer Puls. Keine Änderung auf Traubenzucker mit Strophantin intravenös und reichlich Cardiazol und Sympatol intramuskulär. Nach einigen Stunden plötzlicher Herztod. Kein Blutbild, keine Urinuntersuchung gemacht.

Sektion: schwere nekrotisierende Rachendiphtherie, toxische Kapillarblutungen in Lungen und Nieren.

Fall II:

Knabe H. W., 2½ Jahre. Aufnahme des gut entwickelten Jungen in mäßigem Allgemeinzustand mit einer schweren Rachendiphtherie am 4. Krankheitstag. Fieber 39,5 Grad, auf beiden stark vergrößerten, sich berührenden Tonsillen grünlich-sulzige, ausgedehnte diphtherische Membranen. Foetor ex ore. Starke Schwellung der submaxillaren Drüsen mit leichtem periglandulärem Oedem. Trotz Verabreichung von 8000 Einheiten Serum, am 3. Tage noch einmal 2000 Einheiten, werden die Belege schmierig, die Tonsillenschwellung und Drüsenschwellung nehmen noch zu.

Am 5. Kliniktag entfiebert, Kind ist immer matt und schläfrig. Belege erst am 8. Kliniktag verschwunden. Einen Tag vorher ganz plötzlich alle Symptome einer Myokarditis: Absinken der Pulsfrequenz bis auf 30—35 pro Minute, weicher, kaum fühlbarer Puls, nicht meßbarer Blutdruck, Herzverbreiterung, sehr leise, etwas verwaschene Herztöne, Milz- und Lebervergrößerung, Erbrechen, Blässe, Cyanose, Prostration. Dazu Velumparese. Trotz Herzmittel in laufenden großen Dosen keine Besserung. Nach 2 Tagen plötzlich exitus letalis, durch Herzstillstand.

Urinbefund: Alb. +; Sed. Leukoz., Erythroz., granul. Zyl.

Fall III:

Mädchen G. S. 5 Jahre. Aufnahme des zarten Mädchens am 4. oder 5. Krankheitstage in sehr schwerem Allgemeinzustand mit einer malignen Diphtherie. Auf den stark geschwollenen Tonsillen ausgedehnte, schmierig bräunliche Belege, die bis zum Zäpfchen reichen, Schleimhäute und Zunge mit blutigen Borken bedeckt. Starker foetor ex ore. Cäsarenhals. Herztöne leise, aber rein und regelmäßig. Puls sehr weich. Kind hatte draußen schon 6000 Einheiten Serum bekommen, erhält bei uns in 3 Tagen insgesamt 12 000 Einheiten. Dazu Vitamin C, Iliren, Betaxin als Injektion, ferner Kreislaufmittel in kurzen Abständen gegeben. Vom Vater insgesamt 70 ccm Blut intramuskulär. Der Zustand verschlechtert sich zusehends. Herztöne werden immer leiser, der Puls ist kaum zu fühlen, das Kind ist unruhig, atmet vertieft. Es treten an Haut und Schleimhäuten Blutungen auf. Das Gaumensegel ist gelähmt (aufgenommene Flüssigkeit tritt aus der Nase). Sehnenreflexe sind nicht auszulösen. Nach 4 Tagen erfolgt ganz plötzlich der Tod infolge Kreislaufschwäche.

Urinbefund: Alb. +; Sed. Leukoz., Erythroz., granul. Zyl.

Zwei Kinder starben am 5., zwei am 6., der oben beschriebene Mitisfall am 8., ein Kind am 9. und ein anderes am 14. Tage nach dem Ausbruch der Erkrankung. Von den sieben Verstorbenen waren drei unter 6 Jahre alt, die übrigen vier standen im schulpflichtigen Alter. Das Blutbild bot außer einer Leukozytose niemals irgend welche Besonderheiten. Es war besonders nie so, daß der malignere Fall auch die höhere Leukozytenzahl aufwies. Die Höchstzahl an Leukozyten fand ich bei einem mittelschweren Fall, welcher eine Mitisinfektion war, und zwar waren es 18 300 Leukozyten bei normaler Verteilung der einzelnen Zellarten.

Auch die zehn schweren Fälle, mochten sie durch Typus gravis oder intermedius verursacht sein, boten mit Ausnahme von einem Intermediusfall sofort von vornherein, ebenfalls die tödlich verlaufenen Fälle, immer das hochtoxische Bild. Daß einige von ihnen nicht auch tödlich endeten, schreibe ich nur der rechtzeitig einsetzenden spezifischen Behandlung zu. Fünf erhielten schon am 1. Tage das Serum, vier am 2. und einer am 3. Tag.

Echte Nephritiden mit Hämaturie und Zylindrurie beobachtete ich bei diesen schweren Fällen dreimal; es waren immer Gravisinfektionen. Die bei den tödlich verlaufenen Erkrankungen viermal beobachteten Nephritiden waren ebenfalls Gravisinfektionen. Aus diesem Grunde kann ich nicht die Meinung teilen, daß es sich beim Auftreten von Nephritiden im Verlaufe

einer Diphtherieerkrankung immer um eine Mischinfektion mit Streptokokken handeln müsse. Was hat dann die Streptokokken daran gehindert, bei den leichten und mittelschweren und bei den übrigen schwer oder tödlich verlaufenen Fällen ihr Werk zu tun? Und warum treten nur bei Gravisinfektionen Nierenentzündungen auf? Ich glaube, daß hierfür in erster Linie die toxische Wirkung des Diphtheriegiftes verantwortlich zu machen ist.

Nachdem wir den Typus gravis als die offensichtliche Ursache der überwiegenden Anzahl der schweren und tödlichen Fälle von Diphtherie erkannt haben — außerdem verursachte er noch die meisten mittelschweren Fälle, 15 von insgesamt 30 und 6 leichte Fälle — wenden wir uns nun kurz der Betrachtung der Mitis- und Intermediusinfektionen zu. Meinen Ergebnissen nach trägt der Typus mitis seinen Namen zu Recht. 11 der 19 leichten und nur 5 der 30 mittelschweren Erkrankungen waren Mitisinfektionen. Von dem einen durch Typus mitis verursachten Todesfall habe ich bereits erwähnt, daß es sich um einen Krupp handelte, welcher zu spät zur Behandlung kam und daß er vollkommen aus dem Rahmen der übrigen Todesfälle, bei denen das toxische Moment im Vordergrund stand, herausfiel. Außer diesem tödlich verlaufenen Krupp hatte ich zwei weitere ebenfalls durch Typus mitis hervorgerufene Krupp-Fälle, welche aber durch rechtzeitige Serumgaben ohne Komplikation geheilt wurden.

Die Intermedius-Fälle nahmen eine Zwischenstellung zwischen den Gravis- und Mitisinfektionen ein. An jedem Grad der Erkrankung hatten sie Anteil. 2 leichte, 8 mittelschwere, 3 schwere Fälle und ein Todesfall sind auf das Konto des Typus intermedius zu setzen. Ein bereits oben erwähnter Fall verlief hier ganz und gar atypisch: anfangs schien die Erkrankung einen leichten Verlauf zu nehmen, das Serum war am 3. Krankheitstag gegeben worden. Allmählich verschlimmerte sich der Zustand, um am 8. Tage das voll ausgeprägte Bild einer hochtoxischen und malignen Diphtherie zu bieten. Darauf setzte allmähliche Besserung ein. Den durch Typus intermedius verursachten Todesfall habe ich bereits im Fall III der Krankengeschichten beschrieben. Von den mittelschweren und leichten Fällen ist nichts besonders zu berichten.

Schließlich wären noch einige Einzelheiten zu erwähnen. Die an anderen Orten beobachtete Zunahme der Diphtherie bei Kindern über 6 Jahren traf bei mir nicht zu. 34 meiner Diphtheriekinder waren unter 6 Jahren und 32 standen im schulpflichtigen Alter; 36 davon waren Knaben und 30 Mädchen.

Auffallend schien mir auch noch eine andere Tatsache: während in den Winter- und Frühjahrsmonaten, also von Januar bis einschließlich April, die einzelnen Typen in wahlloser Reihenfolge zur Differenzierung kamen, verschwand mit dem Einsetzen des warmen, regenarmen, schönen Sommerwetters Anfang Mai der Typus mitis vollkommen. Erst zu Beginn des zweiten Drittels im Juni bekam ich wieder einen Typus mitis zu

schen. Handelte es sich um einen Zufall oder ist dieser Typus weniger widerstandsfähig? Leider konnte ich hierüber keine Angaben zum Vergleich in der Literatur finden.

Da ich alle meine Fälle genau in ihrem Krankheitsverlauf verfolgen konnte, glaube ich, etwas über das Zustandekommen der verschiedenen Wirkungen der einzelnen Typen aussagen zu können. Fast durchweg waren die Pseudomembranen bei Mitisinfektionen und beim größten Teil der Intermediusinfektionen in ihrer typischen Ausprägung zu finden. Ein ganz anderes Bild bot sich im Rachen besonders bei den schweren Infektionen durch den Typus gravis. Hier stand immer die ausgedehnte Nekrotisierung im Vordergrund. Ich kann mir das nur dadurch erklären, daß die Bazillen des Typus gravis eine besonders große Invasionsfähigkeit besitzen, dadurch schnell in die Tiefe dringen und Gefäße arrodieren und damit dem Körper gleichsam gar nicht zur Bildung der Pseudomembran Zeit lassen. Neben dem großen Invasionsvermögen dürfte aber diesen Gravisstämmen noch die Fähigkeit eigen sein, besonders viel Toxin zu bilden. So würde sich ihre Wirkung verdoppeln, und die besondere Gefährlichkeit des Typus gravis dem Verständnis etwas näher rücken.

IV. Zusammenfassung.

1. Bei den 66 Rachendiphtherieen und 6 Nasendiphtherieen wurden aus den Abstrichen Diphtheriereinkulturen gezüchtet und auf ihre Typenzugehörigkeit bestimmt. Von den Rachendiphtherieen gehörten 33 dem Typus gravis, 17 dem Typus mitis und 14 dem Typus intermedius an; 2 waren atypisch. Bei den Nasendiphtherieen fand sich in 3 Fällen der Typus gravis, in 2 Fällen der Typus mitis und in einem Falle der Typus intermedius.

2. In der Differenzierung der Typen wurde so vorgegangen, daß zwecks Gewinnung eindeutiger Kolonieformen die Stämme von Löfflerplatten auf einen Tellurit-Elektivnährboden und von hier auf einen besonderen Leberagarnährboden überimpft wurden. Auf letzterem konnte die Typenzugehörigkeit der einzelnen Diphtheriestämme unter dem Mikroskop sicher erkannt werden. Weiterhin wurden mit jedem Stamm Hämolyse- und Vergärungsversuche angestellt, außerdem das Verhalten der Stämme beim Wachstum in Bouillon geprüft.

3. Die Nasendiphtherieen boten keinerlei Besonderheiten. Bei den Rachendiphtherieen zeigte sich, daß von den 33 Fällen, welche durch den Typus gravis verursacht waren, 5 tödlich, 7 schwer, 15 mittelschwer und 6 leicht verliefen. Von den Mitisfällen waren einer tödlich, 5 mittelschwer und 11 leicht. Dem Typus intermedius waren ein tödlicher, 3 schwere, 8 mittelschwere und 2 leichte Fälle zuzuschreiben. 2 mittelschwere Fälle waren durch atypische Kolonieformen verursacht.

4. Das Ergebnis meiner Untersuchungen zeigt, daß eine weitgehende Bedeutung des Bazillentypus für den Verlauf der Diphtherieerkrankung zweifellos besteht. Bei der Betrachtung der schweren und tödlich verlaufenen Fälle kommt es besonders deutlich zum Ausdruck. 5 der 7 Todesfälle und 7 der 10 schweren Fälle sind allein durch den Typus gravis verursacht, der seinen Namen ebenso wie die beiden anderen Typen somit zu Recht trägt, Der Typus intermedius scheint hinsichtlich seiner Infektiosität und Virulenz dem Typus gravis näher zu stehen als dem Typus mitis.

Literatur-Verzeichnis.

1. Anderson, Happold, Mc Leod und Thomson: J. of Path. 34, 667, 1931. J. of Path. 36, 169, 1933.
2. Bormann, v.: Zbl. Bakter. I. Orig. 135, S. 98.
3. Clauberg: Klinische Wochenschrift 1933, S. 969; Klinische Wochenschrift 1934, S. 964; Zbl. Bakter. I. Orig. 129, S. 438; Zbl. Bakter. I. Orig. 134, S. 271; Münchner medizinische Wochenschrift 1935, S. 944.
4. Clauberg, Helmreich und Vierthaler: Klinische Wochenschrift 1936, S. 231.
5. Christisqn: Zbl. Bakter. I. Orig. 133, S. 61.
6. Dold: Zbl. Bakter. I. Orig. 135, S. 69.
7. Gundel: Klinische Wochenschrift 1935, S. 1164; Zbl. I .Orig. 135, S. 18.
8. Gundel und Erzin: Zbl. Bakter. I. Orig. 136, S. 24.
9. Gundel und Tietz: Z. Hyg. 116, S. 439.
10. Hammerschmidt: Zbl. Bakter. I. Orig. 93, S. 443.
11. Hilgers und Thoenes: Jahrbuch für Kinderheilkunde 147, S. 339.
12. Rietschel: Medizinische Klinik 1934, S. 518.
13. Schiff und Werber: Deutsche medizinische Wochenschrift 1935, S. 259.
14. Schlossberger: Zbl. Bakter. 135, S. 6.
15. Spörl: Jahrbuch für Kinderheilkunde 147, S. 129.
16. Steigler: Münchner medizinische Wochenschrift 1936, S. 1682.

An dieser Stelle sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. H. RIETSCHEL für die Überlassung des Themas zu danken.

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, daß ich diese Arbeit selbständig angefertigt habe und keine anderen Schriftquellen benutzt habe, als die angegebenen.

Georg König.

Lebenslauf.

Ich, *Georg König*, wurde am 12. April 1913 als Sohn des Kaufmanns *Josef König* und seiner Ehefrau *Anna*, geb. Mahlich, in Nieder-Hermsdorf, Schlesien, geboren.

Nach Besuch der Volksschule von Ostern 1919 bis Frühjahr 1923 trat ich in das humanistische Gymnasium in Glatz ein und blieb dort bis Ostern 1926. Die übrigen Jahre meiner Gymnasialzeit verbrachte ich am humanistischen Gymnasium in Waldenburg und erwarb dort Ostern 1933 das Zeugnis der Reife.

Vom Sommer-Semester 1933 an studierte ich an der Universität Würzburg, wo ich im Juni 1935 die ärztliche Vorprüfung bestand. Im Winter-Semester 1935/36 und im Sommer-Semester 1936 studierte ich an der Universität Freiburg. Vom Winter-Semester 1936/37 an studierte ich wieder an der Universität Würzburg bis zu meinem medizinischen Staatsexamen.